

Morbus Paget der Vulva

Ursula Lämmermann

*Das
München
1906*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der 1.Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr.med. J.Zander

Morbus Paget der Vulva

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula Lämmermann

aus

Bad Salzuflen-Schötmar

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter PD Dr.med. Dr.med.habil R. Kürzl
Mitberichterstatter Prof. Dr.med. J. Zander
Dekan Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 06.05.1986

INHALT

Einleitung	1
Krankengut und Methodik	4
Ergebnisse	8
Diskussion	31
Zusammenfassung	36
Literatur	38
Addendum	
- Danksagung	
- Lebenslauf	

EINLEITUNG

Im Jahre 1874 beschrieb Sir James Paget (77) anhand von 15 Fällen das klinische Erscheinungsbild einer ekzematösen Erkrankung der Mamille. Er berichtet von einer im Bereich der Brustwarze beginnenden Erkrankung, die eine oberflächliche, hochrote, glänzende Ulzeration mit Ablösung der Hornschicht zeigt. Diese Ulcera können eine seröse Flüssigkeit absondern. Das Krankheitsbild wurde später nach dem Erstbeschreiber Morbus Paget genannt. Erste histopathologische Charakterisierungen der Erkrankung veröffentlichten 1876 Butlin (19), 1881 Thin (96) und 1884 Duhring (30).

Unter einem Morbus Paget der Mamma wird heute ein duktales Karzinom verstanden, das zumeist retromamillär lokalisiert ist und sich intraepidermal in der Mamille ausbreitet. Es finden sich jedoch bereits in der Arbeit von Sir James Paget (77) Hinweise, daß ähnliche Veränderungen nicht nur an der Mamma, sondern auch an der Glans penis zu beobachten sind. 1893 berichteten Darier und Couillard (23) von einem Patienten mit perianalem Morbus Paget; ein weiterer Fall einer Paget-Erkrankung an Penis und Skrotum wird 1899 von Crocker (22) veröffentlicht. Eine erste Übersicht von Weiner (105) ergab bis 1937 15 publizierte Fälle von extramammärem Morbus Paget. Weiner wies in dieser Arbeit erstmals auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Hauterscheinung und einem tiefer gelegenen Adenokarzinom der apokrinen Drüsen hin.

Über einen Morbus Paget der Vulva berichtete erstmals Du-

breuilh (29) im Jahre 1901. Seither werden immer wieder derartige Krankheitsfälle publiziert.

In den ersten Berichten wird der extramammäre Morbus Paget stets in Analogie zum Morbus Paget der Mamma gesehen, obwohl klinischer Verlauf und histologischer Befund des extramammären Paget gewisse Abweichungen zeigten. So konnte beim extramammären Paget zumeist keine karzinomatöse Stromainfiltration nachgewiesen werden; die Prognose im Vergleich zum Morbus Paget der Mamma erwies sich als eindeutig besser, wobei die potentielle Malignität des Morbus Paget der Vulva noch unter der anderer Lokalisationen zu liegen schien. Allmählich setzte sich aber die Tendenz durch, den mammären und den extramammären Morbus Paget getrennt zu klassifizieren. Die mammäre Form wird jetzt als Sonderform des Mamma-Karzinoms betrachtet und entsprechend behandelt, während der Morbus Paget der Vulva als eine lokalisierte, langsam fortschreitende präkanzeröse Dermatose bzw. als besondere Form einer intraepithelialen Neoplasie angesehen wird. Allerdings werden auch Fälle mit invasiv wachsendem Morbus Paget der Vulva beschrieben, die nach progredientem Verlauf fast immer letal enden.

Die große Seltenheit der Erkrankung macht es notwendig, von Zeit zu Zeit die publizierten Kasuistiken zusammenzufassen, um so Fragen zur Dignität, zur Histogenese, zur adäquaten Behandlung und zum klinischen Verlauf möglichst zuverlässig zu beantworten. Einen ersten derartigen Versuch unternahm bereits Weiner (105), der die veröffentlichten Fälle bis zum Jahre 1937 (n=15) auswertete. Eine Übersicht von Woodruff (107) reicht bis zum Jahre 1955 (n=21). Bontke (15) fand bis 1958 40 Fälle. Taki und Janovski (92) stellten die Literatur bis 1961 (n=69) zusammen. Die letzte uns bekannte Zusammenfassung stammt von Breen (18) aus dem Jahre 1978; diese Autoren stellen 13 eigene Beobachtungen vor und werteten zusätzlich 85 Fälle aus, die von 1958-1978 in der englischsprachigen Literatur beschrieben wurden.

FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit berichtet über acht eigene Beobachtungen von Paget-Erkrankungen der Vulva und wertet unter bestimmten Gesichtspunkten die bis 1985 publizierten Fälle aus. Folgende Fragestellungen werden untersucht:

1. Altersverteilung
2. Symptomatik
3. Symptombdauer
4. Lokalisation
5. Dignität
6. Malignome in anderen Körperregionen
7. Art der Behandlung
8. Klinischer Verlauf
 - Überleben
 - Rezidive

Es ist beabsichtigt, anhand der publizierten Fälle die Kriterien und Phänomene herauszuarbeiten, die gegenwärtig in der Beurteilung der Dignität, in der Behandlung und in der Prognose der Erkrankung als relativ gesichert gelten können bzw. die weiterhin als ungeklärt gelten müssen.

PATIENTENGUT UND METHODIK

Im Zeitraum vom 1.1.1971 bis zum 31.12.1982 fanden sich im Krankengut der 1.Frauenklinik der Universität München zehn Frauen mit einem Morbus Paget der Vulva. Acht Patientinnen wurden an der 1.UFK diagnostiziert und primär behandelt. Diese Fälle werden im folgenden einzeln dargestellt. Die zwei anderen Fälle wurden bei unklarer Vorgeschichte bzw. Vorbehandlung als Rezidive diagnostiziert und bleiben deshalb für diese Auswertung unberücksichtigt.

Angaben zu Anamnese, Klinik, Diagnostik, Behandlung und zum weiteren Verlauf wurden den Krankenjournalen entnommen. Soweit Nachsorgedaten unvollständig waren, wurden sie durch Anschreiben der Patientinnen bzw. der auswärts betreuenden Gynäkologen eingeholt. Alle acht Patientinnen wurden für diese Untersuchung bis zum Juni 1985 nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungszeit wurde ab Operationsdatum gerechnet.

Die Behandlung der acht Patientinnen war nicht einheitlich: Es wurde teils nur bestrahlt, teils nur lokal exzidiert, teils eine einfache Vulvektomie mit oder ohne Radiatio vorgenommen. Die Kasuistiken sind nach folgenden Kriterien geordnet:

1. Nichtinvasiver Morbus Paget ohne bzw. mit Rezidiv
2. Invasiv wachsender Morbus Paget

Der histologischen Befund stützt sich auf z.T. sehr zahlreiche Präparate der jeweils vollständig aufgearbeiteten Exzisionen und Vulvektomien. Besonders wurde auf die Dignität, auf die Entfernung im Gesunden und auf das Vorliegen eines multifokalen Wachstums geachtet.

Typisch für das histologische Erscheinungsbild sind die sogenannten Paget-Zellen: Sie liegen einzeln oder gruppiert in der Epidermis; der Zelleib erscheint aufgebläht mit hellem, zart eosinophilem Zytoplasma. Die Kerne sind rundlich mit wechselndem Chromatingehalt (Abb.1). Die Zahl dieser Paget-Zellen nimmt vom Zentrum der Hauterkrankung zur Peripherie hin ab. Bei der Verteilung in vertikaler Richtung ist charakteristisch, daß die Paget-Zellen in Richtung auf die Kutis zahlenmäßig zunehmen und am dichtesten in der aufge-lockerten Basalschicht liegen. Eine Einbeziehung der äußeren Schichten von Haarfollikeln (Abb.2), von Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen ist häufig.

Für die Auswertung der Fälle aus der Literatur wurde versucht, möglichst alle Kasuistiken zu erfassen, die von 1901 bis 1985 auf englisch, deutsch, französisch und italienisch publiziert wurden. Berücksichtigt wurden nur einzeln dargestellte Fälle. Sammelstatistiken mußten ausgeschlossen werden, da nur so Mehrfachzählungen von Krankheitsfällen sicher auszuschließen sind. Die gefundenen Fälle wurden nach den oben formulierten Fragestellungen durchgesehen und in Abhängigkeit von den je dazu vorliegenden Angaben berücksichtigt.



Abb.1 Morbus Paget der Vulva mit den typischen teils einzeln, teils gruppiert liegenden Paget-Zellen



Abb.2 Paget-Zellen in der Haut der Vulva und entlang eines Haarfollikels

ERGEBNISSE

Eigene Beobachtungen

Nichtinvasiver Morbus Paget der Vulva

- Rezidivfreier Verlauf

Patientin Nr. 1

Alter	62 Jahre
Anamnese	unauffällig
Symptomatik	Pruritus vulvae
Lokalisation	Labium majus und minus rechts, rechts vordere Kommissur
Behandlung	einfache Vulvektomie
Histologie	ausgedehnter Morbus Paget der Vulva ohne in- filtrierendes Wachstum, multifokal, Entfernung im Gesunden
Nachsorge	kein Anhalt für Rezidiv während 72 Monaten

Patientin Nr. 2

Alter	54 Jahre
Anamnese	unauffällig
Symptomatik	Pruritus vulvae
Lokalisation	Labium majus rechts. hintere Kommissur, Perineum. Nates
Behandlung	einfache Vulvektomie und Hautexcision rechts perianal
Histologie	Morbus Paget der Vulva, nicht invasiv, multifokal, zum Introitus vaginae hin nicht sicher im Gesunden entfernt
Nachsorge	kein Anhalt für Rezidiv während 69 Monaten

Patientin Nr. 3

Alter	65 Jahre
Anamnese	unauffällig
Symptomatik	Pruritus vulvae
Lokalisation	rechte Labie
Behandlung	einfache Vulvektomie
Histologie	Morbus Paget ohne infiltrierendes Wachstum. Entfernung im Gesunden
Nachsorge	kein Anhalt für Rezidiv während 40 Monaten

Nichtinvasiver Morbus Paget der Vulva

- Rezidive im klinischen Verlauf

Patientin Nr. 4

Alter	73 Jahre
Anamnese	9 Jahre vor Diagnose des Morbus Paget der Vulva Mamma-Karzinom rechts. Stadium unbekannt.
Symptomatik	nicht dokumentiert
Lokalisation	rechts paraanal, rechte Inguinocruralfalte, Labium majus rechts; links hintere zwei Drittel der Vulva
Behandlung	Excision und Betatronbestrahlung (40 Gy) wegen des hohen Alters
Histologie	Morbus Paget der Vulva, nicht invasiv, nicht im Gesunden entfernt, keine Angabe zur Multifokalität (nur PE)
Nachsorge	106 Monate nach Primärtherapie klinisches Rezidiv; eine histologische Abklärung erfolgte wegen schlechtem Allgemeinzustand nicht; Patientin ist insgesamt 118 Monate in Nachsorge

Patientin Nr. 5

Alter	58 Jahre
Anamnese	unauffällig
Symptomatik	nicht juckende Hautveränderung, zunächst als Ekzem diagnostiziert und therapiert. Therapie-resistenz; Ulcusbildung im weiteren Verlauf
Lokalisation	Labium majus rechts
Behandlung	einfache Vulvektomie
Histologie	Morbus Paget der Vulva ohne Infiltration, im Gesunden entfernt
Nachsorge	Introitusstenose 10 Monate nach Vulvektomie Rezidiv 49 Monate nach Primärbehandlung (histologisch gesichert), Bestrahlung mit Beta-tron bis 40 Gy. Seither kein Anhalt für Rezidiv bei einer Gesamtnachsorgezeit von 132 Monaten

Patientin Nr. 6

Alter	69 Jahre
Anamnese	10 Jahre vor Diagnose des Morbus Paget der Vulva Zervixkarzinom Stadium I a; Behandlung: Wertheim'sche Operation mit Nachbestrahlung
Symptomatik	Epithelläsion (Zufallsbefund bei Nachsorgeuntersuchung bei Z.n.Cervix-Ca.)
Lokalisation	Scheideneingang links; rechts paraclitoridal
Behandlung	weitgehende Resektion des rechten Labium majus. Excisionen aus der hinteren Kommissur sowie aus den beiden Labia minora; auf weitere Behandlung wurde verzichtet
Histologie	Morbus Paget der Vulva ohne infiltrierendes Wachstum, nicht im Gesunden entfernt, multifokal
Nachsorge	Rezidiv (histologisch gesichert) 18 Monate nach Primärbehandlung; Rezidivbehandlung: Resektion der linken Labie und des äußeren Hautbezirks bis zur Klitoris hin. Seither kein Anhalt für Rezidiv bei einer Gesamtnachsorgezeit von 60 Monaten

Invasiv wachsender Morbus Paget

Patientin Nr. 7

Alter	81 Jahre
Anamnese	Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz
Symptomatik	Pruritus vulvae, Dysurie
Lokalisation	Vulvabereich, links bis in die Inguinocru- ralfalte reichend
Behandlung	nach PE (histologisch nicht invasiver M.Paget) einfache Vulvektomie und Radiatio bis 39 Gy
Histologie	Paget-Karzinom auf dem Boden eines multifoka- len Morbus Paget der Vulva, nicht im Gesunden entfernt
Nachsorge	intercurrent nach 13 Monaten verstorben ohne Anhalt für Rezidiv

Patientin Nr. 8

Alter	63 Jahre
Symptomatik	Pruritus vulvae, leichte Schmerzen im Unterbauch (12 Monate vor Diagnose), Lymphstauung der linken unteren Extremität (6 Monate vor Diagnose)
Anamnese	- Probeexcision inguinal links zur Abklärung des Lymphstaus; Histologie auswärts: Lymphknotenmetastase eines verschleimenden Adenokarzinoms - CT-Untersuchung: V.a.Tumor im kleinen Becken - Probeexcision der Vulva; Histologie auswärts: gering pigmentiertes, intraepidermales oder pagetoides malignes Melanom
Diagnose	nach synoptischer Befundung der auswärtigen Histologie an der 1.UFK: Paget-Karzinom mit inguinalen Lymphknotenmetastasen
Lokalisation	Leistenbeuge links, Mons pubis, vordere Kommissur, Labium majus rechts
Behandlung	Vulvektomie und Entfernung der Haut und des Unterhautfettgewebes inguinal links, Nachbestrahlung der Vulva und der linken Leiste mit je 40 Gy
Histologie	ausgedehntes, multifokales Paget-Karzinom der Vulva mit Metastasierung in die linke Leistenbeuge, nicht im Gesunden ausgeschnitten
Verlauf	während der Behandlung V.a.Progressio im Bereich der Bauchhaut; Histologie der PE: subepidermale karzinomatöse Infiltration ohne typische Paget-Zellen. Nach 3 Zytostatikazyklen (Bleomycin, Methotrexat) Verlegung ins Heimatkrankenhaus auf Wunsch der Patientin; dort Tod 3 Monate nach Verlegung bzw. 6 Monate nach Diagnose

Zusammenfassung der 8 Kasuistiken

Alter bei Diagnose

Die jüngste Patientin (Nr.2) war zum Zeitpunkt der Diagnose 54 Jahre, die älteste (Nr.7) 81 Jahre alt. Mit vier Patientinnen finden sich in der Altersgruppe 60-69 Jahre die meisten Frauen.

Anamnese

Zwei Patientinnen weisen in der Anamnese ein Karzinom einer anderen Körperregion auf. Bei einer Patientin (Nr.6) wurde 10 Jahre vor Diagnose des Morbus Paget ein Zervix-Karzinom (Stadium Ia) diagnostiziert; die Behandlung bestand in einer Operation nach Wertheim mit Nachbestrahlung. Wegen eines Mammakarzinoms (Stadium nicht dokumentiert) wurde bei der anderen Patientin (Nr.4) 9 Jahre vor dem Morbus Paget eine Ablatio mammae mit Nachbestrahlung vorgenommen.

Symptomatik

Die Angaben zu Art und Dauer der Symptome sind in den Krankenjournalen nicht vollständig dokumentiert. Nach den vorliegenden Angaben stand der Pruritus im Vordergrund der Beschwerden, in Einzelfällen über Jahre hinweg.

Histologie

Histologisch zeigte sich in sechs Fällen die nicht invasive Form des Morbus Paget, d.h. es war keine dermale Infiltration nachweisbar. In zwei Fällen (Nr. 7 und 8) zeigte sich jedoch ein invasives Wachstum, d.h. es wurde ein Paget-Karzinom diagnostiziert, bei einer Patientin (Nr.8) mit inguinalen Lymphknotenmetastasen.

Die Paget-Karzinome konnten nicht im Gesunden ausgeschnitten werden; in drei Fällen mit nicht invasivem M.Paget lagen die Abtragungsränder nicht im Gesunden.

Beide Paget-Karzinome weisen ein multifokales Wachstum auf. Der nicht invasive M.Paget wuchs bei drei Frauen multifokal.

Primärbehandlung

Die Behandlung der acht Patientinnen erfolgte nicht einheitlich, da offensichtlich die Art der Behandlung in Abhängigkeit vom histologischen Befund, vom Alter und/oder Allgemeinzustand der Patientin gewählt wurde (Tab.1).

Art der Behandlung	n
-----	-----
Vulvektomie	6 (2x Rad)
lokale Excision	1
primäre Radiatio	1
-----	-----
	8

Tab.1 Art der Behandlung von acht Patientinnen mit Morbus Paget der Vulva (Rad=Nachbestrahlung)

Eine einfache Vulvektomie wurde bei vier (Nr.1,2,3,5) der sechs Patientinnen mit intraepidermalem Morbus-Paget vorgenommen. Eine lokale Excision erfolgte in einem Fall (Nr.6), da die Patientin nicht in eine einfache Vulvektomie einwilligen wollte. Die primäre Bestrahlung wurde für eine Patientin (Nr.4) aus Altersgründen (73 Jahre) gewählt.

Die Behandlung der beiden Patientinnen mit einem Paget-Karzinom (Nr.7 und 8) erfolgte in ähnlicher Weise wie beim Plattenepithelkarzinom der Vulva mit einfacher Vulvektomie und anschließender lokaler Radiatio. Bei der Patientin mit weit fortgeschrittenem Paget-Karzinom (Nr.8) wurden zusätzlich die Haut und das Unterhautfettgewebe der linken Leiste ausgeschnitten und diese Region nachbestrahlt. Wegen der

weiteren Progression wurde schließlich eine zytostatische Behandlung mit Bleomycin und Methotrexat versucht.

Klinischer Verlauf

In der Zeit bis zum Ende der Nachbeobachtung (Juni 85) sind zwei Patientinnen mit invasivem M.Paget verstorben. Die eine Patientin (Nr.7) verstarb 13 Monate nach Diagnose eines invasiven Morbus Paget intercurrent durch Verkehrsunfall. Die andere Patientin (Nr.8) verstarb 6 Monate nach Diagnose am progredienten Paget-Karzinom.

Die sechs Patientinnen mit intraepidermalelem M.Paget leben. In dieser Gruppe betragen die kürzeste Überlebenszeit 40 und die längste 132 Monate, bezogen auf den Zeitpunkt der Operation.

Bei drei der Überlebenden Patientinnen wurden Rezidive beobachtet. In einem Fall (Nr.4) ergab sich 106 Monate nach Ende der primären Strahlenbehandlung der Verdacht auf ein Rezidiv (Wundsein, Pruritus, Blutung der Vulva). Eine histologische Abklärung des Rezidivverdachts unterblieb wegen schlechtem Allgemeinzustand der Patientin bei hohem Alter (84 Jahre). Bis Juni 1985 bestand der Rezidivverdacht seit 12 Monaten. Bei einer Patientin (Nr.5) kam es 49 Monate nach einfacher Vulvektomie, histologisch im Gesunden, zum Rezidiv, das radiologisch behandelt wurde. Die Patientin lebt jetzt seit 83 Monaten ohne erneuten Verdacht auf ein Rezidiv. Im dritten Fall (Pat. Nr.6) wurde 18 Monate nach lokaler Exzision, histologisch nicht im Gesunden, ein Rezidiv beobachtet, das lokal ausgeschnitten wurde. Die Patientin lebt seither 42 Monate ohne weiteres Rezidiv.

Auswertung der Literaturangaben

Insgesamt wurden 99 Arbeiten aus den Jahren 1901 bis 1985 ausgewertet. 78 Literaturstellen sind englisch, 15 deutsch, fünf französisch und eine italienisch. Waren bis 1950 nur 19 Fallbeschreibungen von Morbus Paget der Vulva zu finden, so wurden in der folgenden Zeit fast jährlich neue Beobachtungen dieser Erkrankung veröffentlicht. Im Zeitraum 1951-1960 belief sich die Zahl der berichteten Erkrankungen auf 37, von 1961-1970 auf 43. In der Zeit von 1971-1985 lassen sich dann 121 weitere publizierte Fälle finden, so daß bis Dezember 1985 insgesamt 220 Fälle überblickt werden können (Tab.2).

Zeitraum	n	Literatur
1901-1929	9	4, 28, 29, 42, 51, 52, 85, 93
30- 39	4	26, 41, 58, 105
40- 49	5	20, 64, 69, 84, 97
50- 59	37	2, 3, 12, 15, 17, 25, 27, 31, 32, 33, 35, 45, 50, 54, 62, 67, 74, 75, 78, 80, 83, 86, 88, 90, 91, 101, 102, 107, 108, 109
60- 69	41	1, 5, 7, 10, 11, 34, 44, 49, 56, 59, 65, 68, 81, 87, 92, 104
70- 79	103	8, 9, 14, 16, 18, 21, 36, 37, 39, 46, 47, 53, 60, 66, 70, 72, 76, 79, 94, 95, 98, 102, 103
80- 85	21	6, 13, 24, 43, 55, 57, 61, 63, 82, 89, 99, 100, 106
1901-1985	220	

Tab.2 Verteilung der ausgewerteten 220 publizierten Fälle mit Morbus Paget der Vulva in der Zeit von 1901-1985

Leider finden sich nicht immer zu allen von uns gestellten Fragen Angaben. Deshalb sind in der folgenden Auswertung die Fallzahlen verschieden, da nur jeweils die Literaturstellen berücksichtigt wurden, die zur Fragestellung Angaben enthalten.

Altersverteilung

Verwertbare Altersangaben waren in 186 Fallbeschreibungen zu finden. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 63.3 Jahre. Die jüngste Patientin war 24, die älteste 87 Jahre alt.

Die Altersverteilung (Abb.3) läßt folgendes erkennen: Mit 33.9% finden sich die meisten Patientinnen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Mehr als 80% der erkrankten Frauen sind zwischen 50 und 79 Jahre alt. Jüngere (20-49 Jahre) bzw. sehr alte Frauen (über 80 Jahre) werden von der Krankheit selten betroffen.

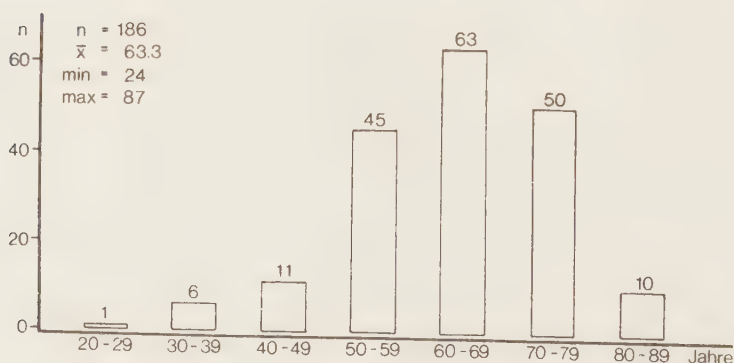


Abb.3 Altersverteilung von 186 Patientinnen mit M.Paget der Vulva nach Auswertung von 99 Literaturstellen

Symptome

In 180 Fällen sind Symptome, z.T. mehrere gleichzeitig, angegeben, d.h. die folgenden Prozentzahlen enthalten Mehrfachnennungen.

In 78.9% stand der Pruritus als führendes Symptom im Vordergrund. Die übrigen Beschwerden wie Brennen, Wundsein, Blutung oder Ulcusbildung und vereinzelt angegebene Symptome wie Schmerz, Mißempfindung, Nässen, Ekzem oder "Knötchenbildung" treten dagegen in der Häufigkeit deutlich zurück (Abb.4).

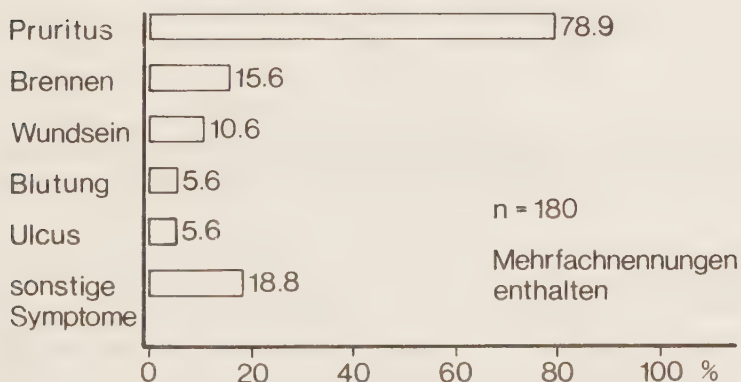


Abb.4 Häufigkeit verschiedener Symptome bei 180 Frauen mit M.Paget der Vulva nach Auswertung von 82 Literaturstellen

Die Aufteilung der Symptome nach intraepidermaler Paget-Erkrankung und Paget-Karzinom zeigt folgendes: bei beiden Formen ist der Pruritus das führende Symptom; die übrigen Symptome wie Brennen, Wundsein, Blutung und Ulcus werden aber deutlich häufiger beim Paget-Karzinom angegeben. Die

meisten Autoren neigen allerdings bei Paget-Karzinomen zu einer ausführlicheren Beschreibung.

Symptomdauer

Die durchschnittliche Symptomdauer betrug bei 171 Patientinnen 4,4 Jahre. 136 der 171 Frauen hatten einen intraepidermalen M.Paget der Vulva, und die mittlere Symptomdauer lag bei 4,2 Jahren. Die 35 Fälle mit Paget-Karzinom zeigen im Schnitt eine Symptomdauer von 5,3 Jahren.

Dignität	n	Symptomdauer
-----	-----	-----
intraepidermal	136	4.2 Jahre
Paget-Karzinom	35	5.3 Jahre
-----	-----	-----
	171	4,4 Jahre

Tab.3 Mittlere Symptomdauer bei 171 Frauen mit intradermalelem und invasivem Morbus Paget der Vulva

Lokalisation

Angaben zur Ausdehnung der Erkrankung sind in 92 Fällen zu finden, z.T. aber nicht immer ganz exakt, so daß nur eine grobe Einteilung in "auf die Vulva beschränkt" und "über die Vulva hinausgehend" möglich war.

Danach können zu den weniger ausgedehnten Erkrankungen, d.h. "auf die Vulva beschränkt", 58 Fälle gezählt werden. In 44 Fällen lag ein intraepidermaler Morbus Paget mit einer durchschnittlichen Symptomdauer von 3,2 Jahren vor, die 14 Patientinnen mit auf die Vulva beschränktem Paget-Karzinom zeigten eine Symptomdauer von 4,4 Jahren.

Ausgedehntere Befunde wiesen 34 Patientinnen auf: 21 intraepidermale Paget-Erkrankungen sowie 13 Paget-Karzinome, die durchschnittliche Symptomdauer betrug in beiden Gruppen jeweils 4,9 Jahre.

Ausdehnung	n	Symptombdauer
-----	-----	-----
auf Vulva beschränkt	58	3,5 Jahre
intraepidermal	44	3,2 Jahre
Paget-Karzinom	14	4,4 Jahre
über Vulva hinaus	34	4,9 Jahre
intraepidermal	21	4,9 Jahre
Paget-Karzinom	13	4,9 Jahre
-----	-----	-----
	92	

Tab.4 Ausdehnung des M.Paget der Vulva und mittlere Symptombdauer

Multiple, nicht konfluierende Erkrankungsherde wiesen Gunn u. Mitarb. (43) in vier jeweils vollständig histologisch aufgearbeiteten Vulvektomie-Präparaten nach; die histologisch nachweisbare Ausdehnung der Erkrankung übertraf in jedem der vier Fälle das makroskopisch erkennbare Ausmaß.

Dignität

In 204 der 220 publizierten Fälle wird auf die histologische Unterscheidung intraepidermaler bzw. invasiver Morbus Paget eingegangen: In 76% wurde ein intraepidermaler M.Paget diagnostiziert, in 24% ein Paget-Karzinom (Abb.5). Ob es sich bei den 16 Fällen ohne Angabe zu dieser Unterscheidung um die intraepidermale Form der Paget-Erkrankung handelt, kann nur vermutet werden.

Malignome in anderen Körperregionen

Bei 219 Patientinnen wird über Angaben zu Malignomen in anderen Körperregionen berichtet. Danach weisen 46 Patientinnen, das sind 21%, ein oder mehrere Karzinome anderer

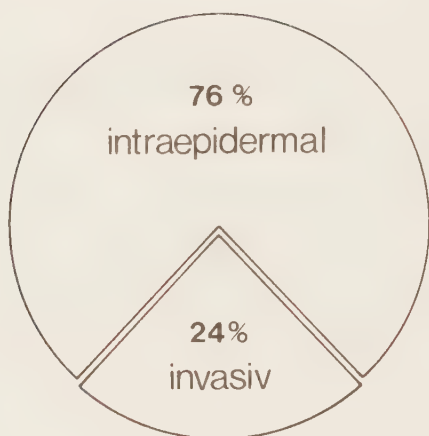


Abb.5 Häufigkeit der intraepidermalen bzw. invasiven Form des M.Paget der Vulva bei 204 Patientinnen nach Auswertung von 96 Literaturstellen

Lokalisation auf. Meistens lag ein Zweitmalignom vor, nur bei drei Frauen fanden sich zusätzlich zwei oder mehr Malignome.

Das Mamma-Karzinom ist mit 15 Fällen das häufigste Zweitmalignom, darunter zwei Patientinnen mit M.Paget der Mamma (2 Jahre vor und 4 Jahre nach der Vulva-Erkrankung). Es folgen in der Häufigkeit das Zervixkarzinom (6 Fälle), das Basalzellkarzinom der Haut (5 Fälle) und das Harnblasenkarzinom (4 Fälle).

Über Karzinome der Vulva wird in 4 Fällen berichtet: zwei wurden gleichzeitig (Hidradenokarzinom (104); Adenokarzinom der Bartholini'schen Drüsen (95)) mit einem M.Paget der Vulva diagnostiziert und je ein Fall vor (Plattenepithelkarzinom (18)) bzw. nach (Bowenkarzinom (3)) der Paget-Erkrankung der Vulva.

Die übrigen Zweitmalignome gingen von ganz unterschiedlichen

Organen aus und traten z.T. nur als Einzelfälle auf.

Zweitmalignom	n

Mamma	15
Zervix	6
Haut*	7
Harnblase	4
Ovar	2
Uterus	3
Vulva**	4
Vagina	2
Rektum	1
Magen	1
Leber	1
Gallenblase	1
Ileum (Karzinoid)	1
Multiple Myelome	1
Karzinom mit unbe-	
kanntem Primärsitz	1

Summe	50

* 5 Basalzellkarzinome, 2 maligne Melanome

** Hidradenokarzinom, Adenokarzinom der Bartholini'schen Drüsen, Bowen- und Plattenepithelkarzinom

Tab.5 Aufschlüsselung der Zweitmalignome nach betroffenen Organen bei 46 Patientinnen mit M.Paget der Vulva

In 25 Fällen lag die Diagnose der Zweitmalignome vor dem Auftreten der Paget-Erkrankung und zwar durchschnittlich 6,2 Jahre (0,66-27 Jahre) davor. Neun Zweitmalignome wurden gleichzeitig mit dem M.Paget der Vulva diagnostiziert, und während der Nachbeobachtungszeit erkrankten sieben Frauen an

einem weiteren Malignom anderer Lokalisation. In neun Fällen wurde der Zeitpunkt des Auftretens eines Zweitmalignoms nicht angegeben.

Über die Behandlung der 25 vor dem M.Paget der Vulva diagnostizierten Zweitmalignome ist folgendes bekannt: acht Patientinnen wurden nur operativ behandelt. Fünf Frauen wurden zusätzlich (3 Fälle) oder ausschließlich (2 Fälle) bestrahlt. Eine Patientin wurde ausschließlich zytostatisch behandelt. Bei den verbleibenden 11 Fällen wird auf die Behandlungsart nicht eingegangen. T5

Art der Behandlung

In 159 Fällen wird über die Art der Behandlung berichtet, die sehr unterschiedlich erfolgte.

Die Vulvektomie wurde bei 86 Frauen vorgenommen, in vier Fällen mit zusätzlicher Radiatio. Histologisch handelte es sich in 17 Fällen um ein Paget-Karzinom und in 62 Fällen um einen intraepidermalen Paget. In sieben Fällen fehlen diesbezügliche histologische Angaben.

Eine Vulvektomie mit Entfernung inguinaler Lymphknoten erfolgte bei 16 Patientinnen. Dabei handelt es sich histologisch um sieben intraepidermale Paget-Erkrankungen bzw. um fünf Paget-Karzinome (zwei davon wiesen histologisch inguinale Metastasen auf); in vier Fällen wird auf diese histologische Unterscheidung nicht eingegangen.

Sowohl Leisten- als auch Beckenlymphknoten wurden zusätzlich zur Vulvektomie bei neun Patientinnen entfernt: fünf Patientinnen hatten ein Paget-Karzinom, drei einen intraepidermalen M.Paget, und in einem Fall liegt keine Angabe vor.

Eine Teilvulvektomie wurde bei insgesamt 16 Patientinnen (drei davon mit Paget-Karzinom) vorgenommen, bei einer Patientin (intraepidermaler M.Paget) mit Entfernung der inguinalen Lymphknoten und in drei weiteren Fällen (zwei intraepidermale Erkrankungen, ein Paget-Karzinom) mit Nachbestrahlung.

Dignität des M. Paget					
Behandlung	intraepidermal		invasiv		unbekannt Summe
Vulvektomie (VE)	62	1xRad	17	2xRad	7 1xRad 85 5xRad
VE mit LK inguinal	7		5		4 16
VE mit LK inguinal und pelvin	3		5		1 9
Teil-VE	12	2xRad	3	1xRad	0 15 3xRad
Teil-VE mit LK inguinal	1		0		0 1
Exzision	11	3xRad	1		0 12 3xRad
Primäre Radiatio	9		3		4 16
Fluorouracil lokal	1		0		0 1
keine Behandlung	3		0		0 3
Summe	109	6xRad	34	3xRad	16 1xRad 159 10xRad

Tab.6 Behandlungsformen bei 159 Frauen mit M.Paget der Vulva
(LK=Lymphknoten, Rad=Nachbestrahlung)

Eine lokale Excision erfolgte in 12 Fällen. Davon lag bei 11 Patientinnen ein intraepidermaler M. Paget vor, bei einer Patientin ein Paget-Karzinom. Drei Frauen wurden zusätzlich bestrahlt; bei der Patientin mit Paget-Karzinom wurde eine mikroskopisch kontrollierte operative Excision (chemochirurgische Methode zur Behandlung von Hautkarzinomen nach Mohs (48,70,71) durchgeführt. Primär radiologisch wurden 16 Patientinnen behandelt: drei Frauen hatten ein Paget-Karzinom, neun einen intraepidermalen M.Paget und bei vier Patientinnen wird diese Unterscheidung nicht angesprochen. Eine primäre lokale Chemotherapie wurde bei einer Patientin mit intraepidermalem M.Paget vorgenommen. Auf jede Art der Behandlung wurde in drei Fällen verzichtet.

Klinischer Verlauf

- Überlebensdauer

Bei insgesamt 148 Patientinnen wird über eine Nachbeobachtung berichtet.

Die mittlere Überlebenszeit der 110 Frauen mit intraepidermalem M.Paget beträgt 5.1 Jahre. Keine der Patientinnen verstarb an dieser Grundkrankheit. 25 Patientinnen verstarben jedoch intercurrent. Danach ergibt sich eine korrigierte mittlere Überlebenszeit für die verbleibenden 85 Patientinnen (nach Abzug der 25 intercurrent verstorbenen) von 5.4 Jahren.

Die 38 Patientinnen mit Paget-Karzinom überlebten im Mittel 3.7 Jahre; 20 von den 38 Frauen sind an dieser Grundkrankheit nach durchschnittlich 3.1 Jahren verstorben. Die 18 Überlebenden Patientinnen wurden im Mittel 4.7 Jahre beobachtet.

Patientengruppe	n	Überlebenszeit

M.Paget	110	5.1±0.8*
M.Paget	85	5.4±0.9**
Paget-Karzinom	38	3.7±1.4

* unkorrigierte Überlebenszeit

** korrigierte Überlebenszeit (25 intercurrent Verstorbene blieben unberücksichtigt)

Tab.7 Mittlere Überlebenszeit in Jahren (± zweifache Standardabweichung) von 148 Frauen mit M.Paget der Vulva

- Rezidive

Von 148 Frauen entwickelten 55, das sind 37,2%, ein oder mehrere Rezidive. Unter 111 Frauen mit nicht invasivem M.Paget der Vulva fanden sich 41 Rezidive (36,9%), unter 37 Frauen mit Paget-Karzinom 14 Rezidive (37,8%).

M.Paget Dignität	Rezidive		
	n	n	%
-----	-----	-----	-----
nicht invasiv	111	41	36.9
invasiv	37	14	37.8
-----	-----	-----	-----
Summe	148	55	37.2

Tab.8 Dignität des M.Paget der Vulva und Zahl der Rezidive

Der Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs wurde beim intraepidermalen M.Paget in 35 Fällen angegeben und lag im Durchschnitt bei 3,2 Jahren nach Primärtherapie. Beim Paget-Karzinom trat das erste Rezidiv nach durchschnittlich 2,7 Jahren auf. Diese Zahl errechnet sich aus den Angaben zu 13 Patientinnen mit Paget-Karzinom.

Ein Paget-Karzinom als Rezidiv einer primär intraepidermalen Paget-Erkrankung der Vulva wird in 5 Fällen beschrieben. Bis zum Nachweis der dermalen Infiltration vergingen 4, 5, 6, 8, und 16 Jahre.

Angaben zur Frage, ob die Präparatränder histologisch frei von Paget-Veränderungen sind, lassen sich nur selten finden. Eine Ausschneidung im Gesunden wurde bei 41 Patientinnen histologisch verifiziert. In drei Fällen erfolgte kein Nachsorge, eine Patientin verstarb postoperativ. Bei den verbleibenden 37 Frauen wurden vier Rezidive, das sind 10,8%, beobachtet.

Eine Ausschneidung nicht im Gesunden ergab die histologische Untersuchung bei 20 Patientinnen. Drei dieser Patientinnen wurden nicht nachbeobachtet. Bei den verbleibenden 17 Frauen fanden sich in neun Fällen Rezidive, das sind 52.9%.

M.Paget im Ge-	n	Rezidive
sunden entfernt		
-----	-----	-----
ja	41	4/37* (10.8%)
nein	20	9/17**(52.9%)
-----	-----	-----
	61	13/54 (24.1%)
* nur 37 Patienten mit Nachsorge		
** nur 17 Patienten mit Nachsorge		

Tab.9 Häufigkeit der kompletten bzw. inkompletten Ausschneidung des M.Paget der Vulva und Zahl der Rezidive

DISKUSSION

Die Auswertung von Daten, die aus unterschiedlichen Quellen stammen, ist sehr problematisch. Die Homogenität eines solchen zusammengefaßten Krankengutes kann nicht sehr hoch sein. Die Rechtfertigung für die vorgelegte Literatúrauswertung zum Morbus Paget der Vulva liegt deshalb in der extremen Seltenheit der Erkrankung, abzulesen an den fast ausschließlich kasuistischen Mitteilungen. Nur gelegentlich finden sich Sammelstatistiken (15,18,92,105,107) mit maximal 98 Fällen (18). Unser Bestreben war es, möglichst alle vorhandenen Angaben zu unseren Fragestellungen zu erfassen und quantitativ zu beschreiben.

Die Frage der Histogenese war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Weitgehend wird heute jedoch die von Woodruff (107) entwickelte Vorstellung akzeptiert, nach der die Paget-Zellen als abnorme Differenzierung epidermaler Stammzellen aufzufassen seien, aus denen sich sonst Haut und Hautanhangsgebilde formen.

Die Auswertung zur Altersverteilung kann sich auf 186 Patientinnen stützen, die durchschnittlich 63.3 Jahre alt waren. Der M.Paget ist offensichtlich eine Erkrankung der älteren bzw. alten Frauen: Über 80% der erkrankten Frauen sind zwischen 50 und 79 Jahre alt.

Spezifische Symptome lassen sich für den M.Paget der Vulva

nicht finden. Er gehört aber mit zu den Erkrankungen, die bei Pruritus vulvae differentialdiagnostisch zu erwägen sind. Die Symptome bestanden bei intraepidermalem M.Paget im Mittel 4.2 Jahre; für die invasive Form war die Symptombdauer im Mittel länger und lag bei 5.3 Jahren.

Darüber hinaus zeigt auch die Ausdehnung der Paget-Veränderungen eine Beziehung zur Symptombdauer. War die Erkrankung auf die Vulva beschränkt, lag die mittlere Symptombdauer bei 3.5 Jahren. Es kann sich aber offensichtlich im Lauf der Zeit ein M.Paget intraepidermal über die Vulva hinaus ausbreiten: Bei solchen Patientinnen wurde eine mittlere Symptombdauer von 4.9 Jahren beobachtet. Mit der zunehmenden Ausdehnung stieg die Wahrscheinlichkeit der Progression zum Paget-Karzinom von 24% (14/58) auf 38% (13/34).

Das Ergebnis der Verteilung intraepidermale und invasive Form unterstreicht insgesamt die maligne Potenz dieser Erkrankung. In 24%, d.h. fast in einem Viertel der Fälle, fand sich ein Paget-Karzinom.

Eine weitere Auffälligkeit der Erkrankung ist die Häufigkeit von Malignomen in anderen Körperregionen. 21% der publizierten Fälle wiesen Zweitmalignome (metachron oder synchron) auf, am häufigsten Mamma- und Zervixkarzinome. Es gibt allerdings keine zuverlässigen Daten über die Häufigkeit von M.Paget der Vulva bei Mamma- oder Zervixkarzinom-Patientinnen, so daß sich keinerlei Hinweise für eine mögliche kausale Verknüpfung ableiten lassen.

Die Art der Behandlung des Morbus Paget erfolgt sehr unterschiedlich, wobei die histologische Unterscheidung Intraepidermal/Invasiv keinen wesentlichen Einfluß auf das Behandlungskonzept zu haben scheint. Die Vulvektomie mit oder ohne inguinale bzw. pelvine Lymphknotenentfernung wird am häufigsten angewendet. Wesentlich seltener wird lokal excidiert bzw. primär bestrahlt. Friedrich (40) empfiehlt die Vulvektomie als primäre Behandlung beim intraepidermalen M.Paget, wobei insbesondere auf eine genügend tiefe Entfernung des

Gewebes geachtet werden muß, da auch Anhangsgebilde der Haut vom M.Paget befallen sein können. Zeigt sich ein Paget-Karzinom, so sollte wie beim Plattenepithelkarzinom der Vulva die inguinale Lymphonodektomie vorgenommen werden. Es wurden allerdings bei einem derartigen Vorgehen nur in wenigen Fällen über Lymphknotenmetastasen berichtet.

Die mitgeteilten Daten zum klinischen Verlauf lassen folgendes erkennen: Die intraepidermale Form war bei einer mittleren Beobachtungszeit von 5.4 Jahren (n=85) nie Todesursache. Die mit intraepidermalem M.Paget verstorbenen Frauen kamen interkurrent zu Tode. Dagegen überlebten Frauen mit Paget-Karzinom im Mittel 3.7 Jahre. Die Prognose wird demnach wesentlich vom Vorhandensein eines invasiven Wachstums bestimmt.

Die Rezidivraten erscheinen dagegen von der Unterscheidung Intradermal/Invasiv nicht abhängig zu sein: sie liegen bei 36.9% bzw. 37.8%. Dasselbe gilt auch für die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs mit 3.2 bzw. 2.7 Jahren. Paget-Karzinome als Rezidive nach primär intraepidermalem M.Paget kommen vor.

Die wenigen Angaben zur Frage der histologisch bestimmten kompletten Ausschneidung der Paget-Veränderungen lassen eine Abhängigkeit der Rezidivrate von der Entfernung im Gesunden vermuten: 10.8% Rezidive nach kompletter Excision, dagegen 52.9% nach inkompletter Entfernung. Die hohe Rezidivrate von 10.8% nach kompletter Excision dürfte Ausdruck des multifokalen Wachstums des Morbus Paget sein. Diese Tatsache wird insbesondere durch die Untersuchung von Gunn (43) belegt.

Eine gesonderte Diskussion der eigenen Kasuistiken erübrigt sich: Klinisches Bild, Behandlungsvielfalt und Verlauf bewegen sich ganz im Rahmen der besprochenen Literaturmitteilungen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Auswertung der Literatur ergibt somit folgende Aussagen zum M.Paget der Vulva, die als einigermaßen gesichert gelten können:

1. Der M.Paget der Vulva ist vornehmlich eine Erkrankung der postmenopausalen Frau.
2. Der Pruritus vulvae ist das führende Symptom des M.Paget der Vulva. d.h. diese Erkrankung muß bei diesem häufigen Symptom differentialdiagnostisch bedacht werden.
3. In knapp einem Viertel der Fälle von M.Paget der Vulva muß mit dem Vorliegen eines Paget-Karzinoms gerechnet werden.
4. Die Vulvektomie im Gesunden ist bei intraepidermalelem M.Paget, kombiniert mit der inguinalen Lymphonodektomie bei Paget-Karzinom, zu empfehlen.
5. Die Prognose ist im wesentlichen abhängig von der Dignität des M.Paget: Frauen mit intraepidermalelem M.Paget sterben nicht an dieser Krankheit; wohl aber sterben Frauen mit Paget-Karzinom an diesem Leiden.
6. Insbesondere die Ausschneidung im Gesunden, aber auch die Multifokalität des M.Paget beeinflussen das Ausmaß der Rezidivneigung.

Diese Feststellungen können allerdings nur als einigermaßen gesichert gelten, da sie sich, wie bereits erwähnt, nur auf ein gepooltes Krankengut mit wechselnden Fallzahlen stützen. Es wäre deshalb höchst wünschenswert, daß immer vollständige Angaben für die in dieser Arbeit aufgestellten Basisfragestellungen zur Klinik, zur Histologie und zum Verlauf publiziert würden. Die Seltenheit der Erkrankung macht es einfach unumgänglich, immer wieder die unter möglichst einheitlichen Gesichtspunkten publizierten Kasuistiken statistisch auszuwerten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die große Seltenheit des Morbus Paget der Vulva macht es notwendig, von Zeit zu Zeit die publizierten Kasuistiken zusammenzufassen, um so Fragen zur Dignität, zur adäquaten Behandlung und zum klinischen Verlauf möglichst zuverlässig zu beantworten. Die vorliegende Arbeit berichtet über acht eigene Beobachtungen von Paget-Erkrankungen der Vulva und wertet unter folgenden Gesichtspunkten die bis 1985 publizierten Fälle aus: Altersverteilung, Symptomatik, Symptomdauer, Lokalisation, Dignität, Malignome in anderen Körperregionen, Art der Behandlung und klinischer Verlauf.

Im Zeitraum vom 1.1.1971 bis zum 31.12.1982 fanden sich im Krankengut der 1.Frauenklinik der Universität München acht Frauen mit einem Morbus Paget der Vulva. Die Behandlung war nicht einheitlich: Es wurde teils nur bestrahlt, teils nur lokal exzidiert, teils eine einfache Vulvektomie mit oder ohne Radiatio vorgenommen. Histologisch zeigte sich in sechs Fällen die nicht invasive Form des Morbus Paget und in zwei Fällen ein Paget-Karzinom. Beide Frauen mit Paget-Karzinom sind verstorben, eine davon intercurrent. Alle Frauen mit intraepidermale M.Paget leben; bei dreien traten Rezidive auf.

Die Literatursauswertung stützt sich auf 99 Publikationen der Jahre 1901 bis 1985 mit 220 Fällen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 63,3 Jahre. Mehr als 80% der erkrankten Frauen sind zwischen 50 und 79 Jahre alt. In 78,9% stand der Pruritus als führendes Symptom im Vordergrund. Die durchschnittliche Symptomdauer betrug bei 4,4 Jahre. Histologisch zeigte sich in 76% ein intraepider-

maler M.Paget und in 24% ein Paget-Karzinom. Häufig ist ein multifokales Wachstum nachweisbar. 21% der Patientinnen weisen ein oder mehrere Karzinome anderer Lokalisation auf. Das Mamma-Karzinom ist das häufigste Zweitmalignom. Die Art der Behandlung des M.Paget erfolgt sehr unterschiedlich. Am häufigsten wird die Vulvektomie vorgenommen. Die mittlere Überlebenszeit der Frauen mit intraepidermalelem M.Paget beträgt 5.4 Jahre. Keine der Patientinnen verstarb an dieser Grundkrankheit. Einige Patientinnen verstarben jedoch intercurrent. Die Patientinnen mit Paget-Karzinom überlebten im Mittel 3.7 Jahre. Unter den Frauen mit nicht invasivem M.Paget der Vulva fand sich eine Rezidivrate von 36.9% bzw. von 37.8% unter den Frauen mit Paget-Karzinom. Bei Ausschneidung im Gesunden lag die Rezidivrate bei 10.8%, bei inkompletter Ausschneidung dagegen bei 52.9%.

Die Auswertung der Literatur läßt somit folgende Aussagen zum M.Paget der Vulva zu:

1. Der M.Paget der Vulva ist vornehmlich eine Erkrankung der postmenopausalen Frau.
2. Der Pruritus vulvae ist das führende Symptom des M.Paget der Vulva, d.h. diese Erkrankung muß bei diesem häufigen Symptom differentialdiagnostisch bedacht werden.
3. In knapp einem Viertel der Fälle von M.Paget der Vulva muß mit dem Vorliegen eines Paget-Karzinoms gerechnet werden.
4. Die Vulvektomie im Gesunden ist bei intraepidermalelem M.Paget, kombiniert mit der inguinalen Lymphonodektomie bei Paget-Karzinom, zu empfehlen.
5. Die Prognose ist im wesentlichen abhängig von der Dignität des M.Paget: Frauen mit intraepidermalelem M.Paget sterben nicht an dieser Krankheit; wohl aber sterben Frauen mit Paget-Karzinom an diesem Leiden.
6. Insbesondere die Ausschneidung im Gesunden, aber auch die Multifokalität des M.Paget, beeinflussen das Ausmaß der Rezidivneigung.

LITERATUR

- (1) Adamsons, K., D. Reisfield: Observations on intradermal migration of Paget cells. Am J Obstet Gynecol 90 (1964) 1274-1280
- (2) Ahumada, J.C.: Bowen o. Paget vulvar. Bol Soc obst y ginec Buenos Aires 29 (1950) 116-120
- (3) von Albertini, A.: Studien zur Karzinogenese. I. Die menschlichen Präkanzerosen. Schweiz Z Path 21 (1958 a) 688 - 777
- (4) Arzt, L., O. Kren: Die Paget disease mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Arch Dermatol 148 (1925) 284-312
- (5) Bare, W.W., J.F. McCloskey: Paget's disease of vulva. Report of a case. Obstet Gynecol 19 (1962) 674-681
- (6) Becagli, L., F. Scrimin, G. Prendin, M. Gambato, A. Ambrosini: Paget's Disease of the Vulva: Diagnostic and Therapeutic Problems. Eur J Gynaecol Oncol 3 1982 247-251
- (7) Becker, S.W., B. Brennan, P.K. Weichselbaum: Genital Paget's disease. A.M.A. Arch Dermatol 82 (1960) 857-865

- (8) Beecham.C.T.: Paget's disease of the vulva. *Obstet Gynecol* 47 (1976) 55-58
- (9) Belcher.R.W.: Extramammary Paget's disease, Enzyme histochemical and electron microscopic study. *Arch Pathol* 94 (1972) 59-64
- (10) Bennington.J.L., D.C.Smith, D.C.Figge: Detection of cells from extramammary Paget's disease of Vulva in a Vaginal Smear. *Obstet Gynecol* 27 (1966) 772-775
- (11) Berggren.O.G., A.Bogg: Extramammary localization of Paget's disease. *Acta Derm Venereol* 42 (1962) 72-79
- (12) Birge.E.A., R.S.Cron, W.Madden: Paget's Disease of the Vulva. *Obstet Gynecol* 12 (1958) 425-429
- (13) Body.G., M.Granger, F.Fetisoff, J.Lansac: Association d'une maladie Paget vulvaire et mammaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 11 (1982) 815-821
- (14) Boehm.F., J.M.Morris: Paget's disease and apocrine gland carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 38 (1971) 185-192
- (15) Bontke.E.: Vergleichende Betrachtungen über die Paget-Erkrankung der Mamma und der Vulva. *Geburtsh u Frauenheilk* 18 (1958) 1185-1196
- (16) Bork.K., R.Brachtel: Morbus Paget der Vulva und Mammakarzinom. *medwelt* 27 (1976) 2019-2020
- (17) Bowman,H.E., F.W.Hartman: Extramammary Paget's disease of the vulva. *A.M.A. Arch Pathol* 58 (1954) 304-308

- (18) Breen,J.L., C.I.Smith, C.A.Gregori: Extramammary Paget's disease. Clin Obstet Gynecol 21 (1978) 1107-1115
- (19) Butlin,H.T.: On the minute anatomy of two breasts: The areolae of which had been the seat of long standing eczema. Tr Roy Med Chir Soc London 59 (1876) 107-110
- (20) Casper,W.A.: Paget's disease of the vulva. Arch Dermatol Syph 57 (1948) 669-678
- (21) Creasman,W.T., H.S.Gallager, F.Rutledge: Paget's Disease of the Vulva. Gynecol Oncol 3 (1975) 133-148
- (22) Crocker,H.R.: Paget's disease, affecting the scrotum and penis. Trans Pathol Soc Lond 40 (1889) 187-191
- (23) Darier,J., P.Couillard: Sur un cas de maladie de Paget de la region perineo-anale et scrotale. Bull Soc Fr Derm Syph 4 (1893) 25-32
- (24) Dietel,M., J.Bahnsen, H.E.Stegner, F.Hölzel: Paget's Disease of the Vulva with Underlying Apocrine Adenocarcinoma and Local Lymph Node Invasion. Pathol Res Pract 171 (1981) 353-361
- (25) Dockerty,M.B., J.H.Pratt: Extramammary Paget's Disease. A Report of Four Cases in Which Certain Features of Histogenesis Were Exhibited. Cancer 5 (1952) 1161-1169
- (26) Dörffel,J., O.Grimm: Beitrag zur Histogenese des Morbus Paget. Dermatol Wschr 101 (1935) 1169-1175
- (27) Domonkos,A.N.: Paget's disease of vulva. A.M.A. Arch Dermatol 80 (1959) 495-496

- (28) Drake.J.A., A.Whitfield: Paget's disease of the vulva, with an account of the history. Brit J Dermatol 41 (1929) 177-187
- (29) Dubreuilh.W.: Paget's disease of the Vulva. Brit J Dermatol 13 (1901) 407-413
- (30) Duhring,L.: Deux cas de maladie de Paget du mamelon. Am J Med Sci (1883) 116 Ref Arch Dermatol 16 (1884) 139 -158
- (31) Eisenberg,R.B., F.J.Theuerkauf: Extramammary Paget's Disease. Am J Clin Path 25 (1955) 642-647
- (32) Eton,B., R.A.Parker: The nature of Paget's disease of the Vulva. J Obstet Gynaecol Brit Cwlth 65 (1958) 284-287
- (33) Falkinburg,L.W., W.O.Hoey: Paget's disease of the vulva, report of a case and review. Am J Obstet Gynecol 75 (1958) 189-194
- (34) Fardal,R.W., R.R.Kierland, O.T.Claget. L.B.Woolner: Prognosis in cutaneous Paget's Disease. Postgrad Med 36 (1964) 584-593
- (35) Federici,P.L.: Paget's disease of the vulva. Obstet Gynecol 5 (1955) 171-174
- (36) Fenn, M.E., G.W.Morley, M.R.Abell: Paget's Disease of Vulva. Obstet Gynecol 38 (1971) 660-670
- (37) Fetherstone,W.C., J.R.Friedrich: The origin and significance of vulvar Paget's disease. Obstet Gynecol 39 (1972) 735-744

- (38) Fetisoff.F., B.Arbeille-Brassart. J.Lansac. M.M.Sam-Giao. M.Granger. G.Lorette: Association d' une maladie de Paget mammaire et vulvaire. Ann Dermatol Venereol Paris 109 (1982) 43-50
- (39) Friedrich.E.G., E.J.Wilkinson. P.H.Steingraeber. J.D.Lewis: Paget's disease of the vulva and carcinoma of the breast. Obstet Gynecol 46 (1975) 130-134
- (40) Friedrich.E.G.: Vulvar Disease. Second Edition. Vol.9 in the series Major Problems in Obstetrics and Gynecology, W.B.Saunders Company 1983 Philadelphia
- (41) Glass,M.: Vulvectomy for leukoplakia and Paget's disease. Am J Surg NS 22 (1933) 350-358
- (42) Grinchar.O.: A case of Paget's disease in the vulva. Russk j kozhn i ven bol 25 (1913) 399 (Abstr.: J Cutan Dis 32 (1914) 63-66
- (43) Gunn.R.A., S.Gallager: Vulvar Paget's Disease. A topographic study. Cancer 46 (1980) 590-594
- (44) Gupta,R.K.: Extramammary Paget's disease. Obstet Gynecol 25 (1965) 223-226
- (45) Haines,M.: Intraepidermal Carcinoma (Paget's disease) of the vulva. Proc Roy Soc Med 49 (1956) 89-90
- (46) Hart,W., J.B.Millman: Progression in intraepithelial Paget's Disease of the vulva to invasive Carcinoma. Cancer 40 (1977) 2333-2337

- (47) Heberling, D., G. Dohnert, H. H. Rummel: Karzinom der apokrinen Vulvadrüsen mit vorwiegend epidermaler Ausbreitung unter dem Bilde des invasiv wachsenden Morbus Paget. Geburtsh u Frauenheilk 39 (1979) 101-105
- (48) Helm, F., J. H. Milgrom, J. T. Phelan, E. Klein: Zur chemochirurgischen Behandlung der Hautkarzinome; chemochirurgische Methode (nach Mohs) einer mikroskopisch kontrollierten Behandlung von Hautkrebsen. Dermatol Wschr 44 (1964) 451-458
- (49) Helwig, E. B., J. H. Graham: Anogenital (extramammary) Paget's disease, a clinicopathologic study. Cancer 16 (1963) 387-403
- (50) Herzberg, J. J.: Über den M. Paget. Hautarzt 6 (1955) 67-71
- (51) Hidaka: Pagetsche Erkrankung am äußeren Genitale des Weibes. J orient Med 2 (1924), Ref Z Hautkr 18 (1926) 73-77
- (52) Hoop, E. v. d., G. Bonne, W. F. Wassink: Ein Fall von Pagetscher Krankheit der Vulva. Nederl Ts Geneesk 1 (1927) 1899-1912
- (53) Hopsu-Havu, V. K., C. E. Sonck: Problems of EMP - Report of four cases with "pagetoid cells". Z Hautkr 46 1971 41-50
- (54) Huber, C. P., H. Sprague, S. H. Gardiner, A. Michael: Paget's disease of the vulva. Am J Obstet Gynecol 62 (1951) 778-792

- (55) James, L.P., G.F.Worsham, W.J.Hoskins, R.Belcik: Apocrine adenocarcinoma of the vulva with associated Paget's disease. Diagnosis of lymph node metastases by fine needle aspiration biopsy. Acta Cytol (Baltimore) 28 (1984) 178-184
- (56) Kay, J.M., W.F.W.Southwood: Paget's disease of the Vulva associated with an unusual bladder tumor. Brit J Cancer 18 (1964) 233-244
- (57) McKee, P.H., K.T.Hertogs: Endocervical adenocarcinoma and vulval Paget's disease, a significant association. Brit J Dermatol 103 (1980) 443-448
- (58) Komori, S.: On extra-mammary Paget's disease. M.H. Med Akad Kioto 24 (1938) 267-269
- (59) Koss, L.G., S.Ladinsky, A.Brockunier: Paget's disease of the vulva; Report of 10 cases. Obstet Gynecol 31 (1968) 513-525
- (60) Lee, S.C., L.M.Roth, C.Ehrlich, J.A.Hall: Extramammary Paget's disease of the vulva. Cancer 39 (1977) 2540-2549
- (61) Lee, R.A., D.C.Dahlin: Paget's disease of the vulva with extension into the urethra, bladder and ureters; a case report. Am J Obstet Gynecol 140 (1981) 834-836
- (62) Lennox, B., A.G.Pearse: Histochemical characterization of the specific cells in Paget's disease of the vulva. J Obstet Gynaecol Brit Cwlth 61 (1954) 758-761

- (63) de Leonardis.A.: La malattia di Paget della vulva. Rassegna della letteratura e segnalazione di un caso. Min Gin 34(7-8) (1982) 559-567
- (64) Lübschitz.K.: Paget's disease of the nipple with special reference to its course and treatment. Acta Radiol (Stockh) 25 (1944) 127-148
- (65) Madsen.A.: Paget's disease of the Vulva. Acta Dermat Venereol 45 (1965) 84-88
- (66) Medenica.M., T.Sahihi: Ultrastructural study of a case of extramammary Paget's disease of the vulva. Arch Dermatol 105 (1972) 236-243
- (67) Miescher,G.: Zwei Fälle von vegetierendem Morbus Paget der Genitalregion. Dermatologica 108 (1954) 309-314
- (68) Milne,J.A., J.Nair, D.L.Phillips: Carcinoma of the cervix presenting as Paget's disease of the vulva with a note on the pathogenesis of the latter. J Obstet Gynaecol Brit Cwlth 73 (1966) 259-263
- (69) Milroy.T.: Possible Paget's disease of vulva. Quart Bull Indiana Univ M Center 8 (1946) 91-93
- (70) Mohs,F.E.: Chemosurgery: Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease. Arch Dermatol 115 (1979) 706-708
- (71) Mohs,F.E.: Chemosurgery: Microscopically Controlled surgery for Skin Cancer - Past, Present, Future. J Dermatol Surg Oncol 4 (1978) 41-53

- (72) Mullick.S.M., S.Bamford, G.W.Mitchell, R. Gilfillan: Paget's disease of the vulva - a cytogenetic study of skin fibroblasts, tumor cells and peripheral blood leukocytes in culture. *Acta Cytol* 14 (1970) 404-410
- (73) Muri.O.: Paget's disease of the vulva; A report of four cases. *Acta Path Microbiol Scand* 49 (1960) 401-407
- (74) Naylor.A.C.: Paget's disease of the vulva; case report. *South Afr Med J* 27 (1953) 1173-1174
- (75) Nicolau.S.G., L.Balus: Considerations pathogeniques sur la maladie de Paget a l'occasion de l'etude d'un cas a localisation extra-mammaire. *Dermatologica* 119 (1959) 93-105
- (76) Nogales.O.F., L.J.Botella: Bowen's and Paget's Diseases of the Vulva. Aspects and Treatment of Vulvar Cancer. 1. International Symposium of Vulvar Cancer, Madrid. March 24 - 27 (1971) S.Karger-Verlag Basel 1971
- (77) Paget Sir.J.: On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew's Hosp. Rep.* 10 (1874) 87-89
- (78) Paget.G.E., H.A.Rowley, A.S.Woodcock: Paget's disease of the vulva: Report of a case. *J Pathol* 67 (1954) 256-258
- (79) Parmley.T.H., J.D.Woodruff, C.G.Julian: Invasive Vulvar Paget's Disease. *Obstet Gynecol* 46 (1975) 341-346

- (80) Pierard, J., M.Thiery, J.Boddaert, H.Smet: Maladie de Paget de la vulve avec metastases viscerales. Arch Belg Derm Syph 14 (1958) 87-94
- (81) Pierce, J.R.: Paget's disease of the Vulva: report of a case. Obstet Gynecol 24 (1964) 208-220
- (82) Pitman, G.H., J.G.McCarthy, K.H.Percin, F.P.Herter: Extramammary Paget's disease. Plast Reconstr Surg 69 (1982) 238-244
- (83) Plachta, A., F.D.Speer: Apocrine-gland adenocarcinoma and extramammary Paget's disease of the vulva. Cancer 7 (1954) 910-919
- (84) Di Prisco, J.E., J.Convit: Sobre un caso de localizacion vulvar de enfermedad de Paget de aspecto leucoplasico. Rev Policlin Caracas 17 (1948) 297-301
- (85) Rosenberg, J.: Zur Paget'schen Krankheit. Mschr Prakt Derm 49 (1909) 235-248
- (86) Rosser, E.I., I.M.E.Hamlin: Paget's disease of the Vulva. J Obstet Gynaecol Brit Cwilt 64 (1957) 127-130
- (87) Santow, G.S.: Paget's disease of the vulva with invasion. Med J Austr 48 (1961) 979-980
- (88) Sonck, C.E.: Ein Fall von Paget'scher Erkrankung der Vulva. Dermatologica 102 (1951) 151-160
- (89) Stapleton, J.J.: Extramammary Paget's Disease of Vulva in a Young, Black Women. J Reprod Med 29 (1984) 444-446

- (90) Strauss.G.: Histochemische Untersuchungen bei Paget'scher Erkrankung der Vulva. Z Krebsforsch 61 (1957) 632-648
- (91) Stempel.R.: Beitrag zum Morbus Paget der Vulva. Dermatol Wschr 138 (1958) 1241-1244
- (92) Taki.J., N.A.Janovski: Paget's disease of the vulva. presentation and histochemical study of four cases. Obstet Gynecol 18 (1961) 385-402
- (93) Tashiro.B.: Ein Fall von Paget'scher Krankheit in der Gegend der kleinen Schamlippe und Kommissur. Acta Derm Venereol 12 (1928) 90-96
- (94) Taylor.P.T., J.T.Stenwig, H.Klausen: Paget's disease of the vulva. Gynecol Oncol 3 (1975) 46-60
- (95) Tchang.F., T.Okagaki, R.M.Richart: Adenocarcinoma of Bartholin's gland associated with Paget's disease of vulvar area. Cancer 31 (1973) 221-225
- (96) Thin.G., in: Arnd,W.: Über die Paget'sche Erkrankung der Brustwarze. Virchows Arch 262 (1926) 700-723
- (97) Traub,E.F.: Paget's disease of the vulva. Arch Dermatol Syph 48 (1943) 559-560
- (98) Tsukada.Y., R.G.Lopez, J.W.Pickren, M.S.Piver, J.J. Barlow: Paget's disease of the vulva. A clinicopathologic study of eight cases. Ostet Gynecol 45 (1975) 73-78

- (99) Tuck,S.M., A.Williams: Paget's disease of the vulva complicated by bladder carcinoma. Case Report. Br J Obstet Gynecol 92 (1985) 416-418
- (100) Turner,A.G.: Pagetoid lesions associated with carcinoma of the bladder. Journal of urology 123 (1980) 124-126
- (101) Vermeuouze,M.P.: Maladie de Paget de la vulve. Bull Soc Fr Derm Syph 58 (1951) 541-542
- (102) Vogel,E.H., M.A.Ayers: Primary epidermal Paget's disease of the vulva. Obstet Gynecol 36 (1970) 284-286
- (103) Webb,A.N.: Paget's disease of the vulva, Report of a case. Trans Pacif Cst Obstet Gynecol Soc 44 (1977) 54-56
- (104) Weilburg,R.D., G.V.Miller, K.C.v.Pohle: Paget's disease of the vulva associated with adenocarcinoma developing in a hidradenoma papilliferum. Am J Obstet Gynecol 98 (1967) 294-295
- (105) Weiner,H.A.: Paget's disease of the skin and its relation to carcinoma of the apocrine sweat glands. Am J Cancer 31 (1937) 373-403
- (106) Wick,M.R., J.R.Goellner, J.T.Wolfe: Vulvar sweat gland carcinomas. Arch Pathol Lab Med 109 (1985) 43-47
- (107) Woodruff,J.D.: Paget's disease of the vulva. Obstet Gynecol 5 (1955) 175-185
- (108) Woodruff,J.D., E.H.Richardson: Malignant vulvar Paget's disease. Obstet Gynecol 10 (1957) 10-16

- (109) Woodruff, J.D., T.F. Williams: The dopa reaction in Paget's disease of the vulva. *Obstet Gynecol* 14 (1959) 86-90
- (110) Woringe, M.F.: Maladie de Paget extra-mammaire. *Bull Soc Fr Derm Syph* 64 (1957) 458-462

ADDENDUM

Danksagung

Herrn Professor Dr.med. J.Zander danke ich für Möglichkeit, an der 1.Frauenklinik meine Dissertation auszuarbeiten.

Herrn Professor Dr.med. K.J.Lohe danke ich für die Überlassung des Themas.

Weiter bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr.med. J.Baltzer für Diskussion und kritische Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.med. R.Kürzl für seine Anleitung und sein persönliches Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit.

Die graphischen und fotografischen Arbeiten wurden in dankenswerter Weise von Frau Mann und Frau Schlögl erledigt.

Lebenslauf

Name	Ursula Hermine Johanne Lämmermann
Geburtsdatum	11.4.1948 in Bad Salzuflen-Schötmar
Schulbildung	1954-1958 Volksschule in Bad Salzuflen-Schötmar 1958-1964 Realschule in Bad Salzuflen-Schötmar
Berufliche Ausbildung	1964-1967 Lehre als Reisebürokaufmann in Bad Salzuflen 1967-1972 Reisebürokaufmann in Bad Salzuflen, Herford und München
Schulbildung	1972-1975 München-Kolleg mit Abiturabschluß
Studium	1976-1983 Studium der Human-Medizin an der LMU München Praktisches Jahr an der Frauenklinik im Klinikum Großhadern in München, an den Städtischen Krankenhäusern München-Schwabing (Innere Medizin) und München-Harlaching (Chirurgie)
Approbation	29.06.1983 Seit Oktober 1983 Tätigkeit als Ärztin in einer Beratungsstelle

